

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

396

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

ESPARGILIERE Roland

Né le 14 Septembre 1941, à Sartrouville (78)

Présentée et soutenue publiquement le

**ESSAI SUR LE DÉFICIT HÉRÉDITAIRE
EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE
ET SUR SON RÔLE EN PATHOLOGIE RESPIRATOIRE**

Président : Mr. J. TURIAF, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

ESPARGILIERE Roland

Né le 14 Septembre 1941, à Sartrouville (78)

Présentée et soutenue publiquement le

ESSAI SUR LE DÉFICIT HÉRÉDITAIRE EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE ET SUR SON RÔLE EN PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

Président : Mr. J. TURIAF, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1970

14:22



A MA MERE ET A MA GRAND'MERE

Qu'elles reçoivent ici toute
ma reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur J. TURIAF

Qu'il veuille agréer ici
l'expression de notre respec-
tueuse gratitude pour nous
avoir fait l'honneur de
présider cette thèse.

= I =

INTRODUCTION

Les rapides et récents progrès effectués dans le domaine de la génétique, d'une part, les améliorations récentes dans les techniques biologiques permettant d'isoler, de caractériser et de doser les globulines sériques, ces deux courants en principe éloignés l'un de l'autre ont trouvé un terrain commun dans les recherches concernant les déficits enzymatiques familiaux héréditaires.

C'est au cours de ces dernières années que les recherches ont repris dans un domaine très particulier, celui d'une origine enzymatique de certaines bronchopneumopathies chroniques, en particulier de type obstructif. Alors qu'à la fin du siècle dernier, des constatations biologiques avaient déjà été amorcées dans ce sens, ce n'est que récemment qu'il a été possible d'établir la réalité d'un déficit de la globuline sérique alpha 1 antitrypsine, de vérifier son caractère génétique et héréditaire, de démontrer son intervention dans certaines affections respiratoires, et plus particulièrement dans l'emphysème chronique.

On avait déjà remarqué des formes familiales d'emphysème ; actuellement, il est possible de leur donner, au moins dans certains cas, une origine précise, un déficit en antitrypsine. Il y a donc là un nouveau chapitre étiologique de pathologie pulmonaire, qui nous a paru offrir un double intérêt :

- l'un est évidemment dogmatique ; c'est un nouvel exemple de ces enzymopathies héréditaires qui

prennent de jour en jour plus d'importance, et s'expriment par des tableaux anatomo-pathologiques fort divers ;

- l'autre est, non moins évidemment, pratique ; les méthodes électrophorétiques sériques doivent pouvoir établir, chez certains membres de la famille d'un malade atteint de pneumopathie chronique, une anomalie qui facilitera le dépistage de ces cas familiaux, latents chez les hétérozygotes, cliniquement apparents chez les homozygotes. Etant donné la fréquente gravité de l'évolution de ces emphysèmes d'une origine nouvelle, il serait intéressant de déceler le déficit avant que les accidents respiratoires ne se produisent.

Sans être fréquent, le déficit en alpha 1 anti-trypsinase est suffisamment répandu pour prendre place en pédiatrie et en pneumologie de l'adulte. Il ne semble pas qu'actuellement une solution pratique de prévention et de traitement puisse encore être envisagée. Mais ce n'est que par la multiplication des observations, des recherches systématiques chez les membres des familles des malades, par une meilleure compréhension de l'effet nocif de ce déficit sur les structures respiratoires.

C'est donc là un nouveau et intéressant chapitre des affections héréditaires concernant les déficits de certaines protéines du sérum sanguin, et nous avons pensé, sur le conseil de nos Maîtres, qu'une mise au point de la question venait bien à son heure : les éléments accumulés sont déjà nombreux, et bien des questions cependant demeurent en suspens.

o
o o

Nous nous proposons de suivre le plan de travail que voici :

- Dans un rapide "Historique", nous suivrons

la succession des recherches et des publications qui ont amené le déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine et ses incidences en pathologie pulmonaire au point qu'il a atteint de nos jours ;

- Puis, nous montrerons ce qu'est l'alpha 1 antitrypsine sérique, et comment son déficit peut être établi par électrophorèse ; les résultats de ces recherches biologiques ont des incidences doubles : une interprétation génétique d'abord, une interprétation anatomo-clinique ensuite.

= II =

HISTORIQUE

La notion du pouvoir inhibiteur de certains sérums humains sur l'activité protéolytique de la trypsine est connue depuis longtemps, mais elle n'a été appliquée à des déductions pratiques que très longtemps après sa découverte.

C'est en 1897, en effet, que les Français CAMUS et GLEY observaient cette propriété inhibitrice du sérum sur l'activité protéolytique de la trypsine. Puis les années ont passé sans que personne, semble-t-il, poursuive ou reprenne ces recherches et leur donne un sens théorique et pratique.

En 1961, F. WIMPFNEIMER et L. SCHNEIDER, dans ce qui paraissait a priori être une toute autre direction, décrivaient une forme familiale de l'emphysème pulmonaire chronique. Trois ou quatre années plus tard, KUEPPENS et ses collaborateurs faisaient le rapprochement, par des déterminations systématiques, entre le déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine et la survenue clinique d'emphysème dans les familles touchées. La question se doublait donc d'un aspect génétique, sans perdre pour autant son intérêt biochimique.

En effet, à partir de 1962, H.E. SCHULTZE et ses collaborateurs reprenaient l'étude de l'activité antitrypsinique du sérum et pouvaient établir un fait capital, à savoir la dualité des protéines impliquées : selon SCHULTZE, 85 à 90 pour 100 de l'activité antitrypsinique est liée à une protéine alpha 1, l'alpha 1 antitrypsine, alors qu'une fraction de

macroglobulines alpha 2 serait responsable des 10 à 15 % restants d'activité anti-trypsinique. SCHULTZE a réussi à isoler l'alpha 1 antitrypsine à l'état pur et à la caractériser : c'est une glycoprotéine, d'un poids moléculaire de 60.000, d'un constant de sédimentation de 3,5 S, et renfermant 12,5 pour 100 d'hydrates de carbone.

A partir de 1963, LAURRELL et ERIKSSON ont poursuivi des travaux sur l'activité antitrypsinique du sérum et constaté sa baisse considérable chez certains sujets ; la notion familiale de cette baisse fut bientôt établie ; le cas d'une famille montra en particulier que toutes les constatations étaient possibles, depuis une activité anti-trypsinique normale jusqu'à une baisse modérée et une baisse considérable. Dans ce dernier cas, on trouve avec une anormale fréquence un emphysème pulmonaire chronique. Dans les années qui suivirent, ces mêmes auteurs précisent le problème des rapports entre déficit en alpha-antitrypsine et emphysème pulmonaire, et plus particulièrement de la survenue familiale de cette association dont le caractère génétique apparaissait ainsi clairement.

De leur côté, les pionniers du déficit sérique en alpha 1 antitrypsine sérique, KUEPPERS, BRISCOE et BEARN, démontraient la réalité du caractère héréditaire de l'anomalie (1964), puis les rapports possibles, sinon probables, entre le déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine et l'emphysème pulmonaire (1966). BRISCOE, en 1966 également, apportait une observation anatomo-clinique et biologique indiscutable montrant le caractère héréditaire de l'anomalie, et son rôle dans l'étiopathogénie de l'emphysème pulmonaire.

KUEPPERS, en 1967, entreprenait des recherches immunologiques titrant l'alpha 1 antitrypsine et établissant son déficit chez certains sujets dont la famille était, elle aussi, étudiée à ce sujet.

Des méthodes étaient bientôt mises au point, ou améliorées, afin de déterminer plus aisément ce pou-

voir inhibiteur de l'activité trypsine sérique. HOMER, KATSCHMAN et ZIPF, en 1963, décrivent leur méthode spectrophotométrique ; K. JAMES, COLLINS et FUDENBERG, en 1966, utilisent un procédé semi-quantitatif pour titrer les taux d'antitrypsine dans le sérum sanguin. Les recherches se poursuivent parallèlement, sur le plan de la génétique et de l'anatomoclinique :

LOPEZ, OETLIKER, COLOMBO et BUTLER, en 1965 (cités par ERIKSSON), rapportent un cas de déficit familial en alpha 1 antitrypsine ; LARSON et BARMAN, HOLE et WASSERMAN ont entrepris, en 1965, une étude sur l'origine familiale ou génétique de l'emphysème pulmonaire chronique, sans préjuger de sa cause première. Cette notion d'emphysème familial avait déjà été évoquée en 1953 par ABBOOT, HOPKINS, VAN FLEI et ROBINSON qui, sur 107 malades atteints d'insuffisance respiratoire, en trouvent presque la moitié - 46 pour 100 - appartenant à des familles où des troubles étaient observés avec une fréquence et une gravité très nettes. Inversement d'ailleurs, MAC KUSICK, GOODMAN et DANKS en 1963, puis BATES et CHRISTIE en 1964, soutenaient que cette hypothèse d'une origine génétique de certains emphysèmes dits familiaux ne reposait sur aucune base valable.

La notion est cependant actuellement soutenue sur des faits concrets, des enquêtes génétiques solides, tels que les travaux de LARSON, de HOLE que nous venons de citer.

Le problème est posé, et de plus en plus il attire l'attention ; il est traité par A. GAJDOS en 1965 sous le titre de "Déficiência héréditaire en alpha 1 antitrypsine du sérum sanguin et son rapport avec l'emphysème pulmonaire". Ph. THIBAUT, en 1966, consacre une chronique aux aspects génétiques de l'emphysème pulmonaire ; la même année, TALAMO, BLENNERHASSETT et AUSTEN apportent une observation d'emphysème familial en relation avec un déficit génétique d'alpha 1 antitrypsine. MAZODIER, toujours en 1966, affirme que le déficit en alpha 1 antitryp-

sine est constitutionnel, et en rapport avec les bronchopneumopathies chroniques de type obstructif. J. BRUN, N. BIOT, J. KOFMAN et M. PERRIN FAYOLLE ont recherché - et trouvé - avec une anormale fréquence, un déficit en alpha 1 antitrypsine chez des sujets atteints de bronchopneumopathies chroniques et d'emphysème essentiel.

Nouvelle observation familiale d'un déficit en alpha 1 antitrypsine, rapportée en 1968 par les auteurs américains C.C. HUNTER Jr., J.A. PIERCE, J.B. LABORDE. Pour FAGERHOL, il existe des variations génétiques dans le système sérique concernant la trypsine et son inhibiteur alpha 1 antitrypsine.

P. GALY et J. BRUNE, toujours en 1968, sont catégoriques. Il existe bien une insuffisance respiratoire obstructive en rapport avec un déficit inné en alpha 1 antitrypsine. C'est également l'opinion de J.P. LEMERCIER, C. ROPARTZ, A. LANGLOIS, N. OURDAS et J. DESSEAUVE qui, en 1969, publient une belle étude sur la pathologie respiratoire dans ses rapports avec un déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine.

Ainsi, non seulement la question est posée, mais elle est actuellement richement documentée par des faits, tant cliniques que génétiques et biologiques.

= III =

L'ALPHA 1 ANTITRYPSINE SÉRIQUE ET SON DÉFICIT

C'est grâce à l'importance croissante des examens biologiques de laboratoire que les troubles héréditaires ont été de mieux en mieux connus et identifiés en médecine pratique. Nombre de ces maladies génétiques peuvent, en effet, être décelées par des tests spécifiques, en particulier par les examens électrophorétiques des protéines sériques : dans ce domaine, des notions nouvelles se font jour au fur et à mesure que les techniques permettent des dissociations de plus en plus fines.

C'est ainsi que l'on a pu reconnaître l'existence d'un déficit en alpha-globuline sérique.

On savait depuis longtemps, nous l'avons dit plus haut, que le sérum sanguin humain normal a la propriété d'inhiber l'activité enzymatique. Plus récemment, il a été possible de localiser de façon prédominante ce pouvoir inhibiteur du sérum vis-à-vis de la trypsine au niveau de l'alpha 1 globuline et même au niveau de certaines fractions de l'alpha 1 globuline.

C'est par l'électrophorèse du sérum que cette exploration peut être réalisée. HUNTER, PIERCE et LABORDE, entreprenant des recherches génétiques dans deux cas d'insuffisance pulmonaire chronique chez des frères, et dans leur famille, ont pratiqué des examens électrophorétiques à pH 8,6 avant tampon de barbital, et pouvoir ionique de 0,05. La capacité du sérum à inhiber la trypsine (STIC) a été déterminée

par la technique d'ERIKSSON, modification elle-même de la technique d'ERLANGER, le substrat utilisé étant le chlorhydrate de benzoyl-D(-) - arginine para-nitro-anilide. La trypsine cristallisée deux fois, et l'inhibiteur de la trypsine, le soja, ont été utilisés avec une immuno-électrophorèse sur le sérum de Lapin, alpha 1 antitrypsine anti-humaine.

Les recherches de J.P. L'EMERCIER et de son équipe, de Rouen, sont parties des travaux antérieurs portant à la fois sur la détection et la mesure du pouvoir antitrypsinique sérique, et sur la répartition génétique du déficit familial. FAGERHOL, en 1967, a établi que la protéine, décrite par SCHULTZE et par ERIKSSON et rendue responsable du déficit sérique en alpha 1 antitrypsine, héréditaire, présente en réalité un grand polymorphisme, et FAGERHOL préfère parler de système plutôt que de protéine : c'est le "Protease inhibitor system".

Dans ce système, actuellement, on a identifié sept à huit allèles : l'un de ces allèles, Pi^Z , serait le responsable du déficit en alpha 1 antitrypsine, et les sujets homozygotes, c'est-à-dire possédant ce gène à "double dose", seraient prédisposés à certaines affections pulmonaires chroniques, en particulier du type emphysème.

Nous verrons plus loin, à propos de l'aspect familial et génétique de ce déficit, que la fréquence de l'allèle responsable est très basse. Les détectations systématiques dans une population normale doivent montrer la rareté de ce gène, et devraient également se présenter de façon plus fréquente lorsque la recherche se fait sur une population déjà sélectionnée par la pathologie pulmonaire chronique qu'elle présente.

Les récents travaux biochimiques, cliniques et génétiques consacrés à la question montrent que les mutations de l'alpha 1 antitrypsine, aboutissant à un déficit de l'activité de cette protéine, peuvent être recherchées par des voies d'abord différentes

dont la convergence n'en aura que plus de valeur : méthodes électrophorétiques, méthodes immunologiques, méthodes chimiques, méthodes physiologiques enfin, objectivant l'insuffisance respiratoire chronique sans origine nettement définie..

En utilisant l'électrophorèse classique sur gel d'amidon, la protéine dont l'activité alpha 1 antitrypsine est très basse a une migration électrique plus rapide que la protéine normale ; elle migre dans la zone des pré-albumines et, en fait, se confond avec elles sur l'électrophorèse sur papier.

Grâce à la méthode de FAGERHOL, cependant, cette protéine particulière a pu être différenciée : cet auteur a, en effet, utilisé l'électrophorèse en gel à pH = 4,95. Mais c'est là une méthode peu aisée, et accessible seulement à de rares laboratoires très hautement spécialisés.

Quant à l'immuno-électrophorèse, elle exigerait, pour identifier la protéine anormale, l'utilisation d'un sérum spécifique anti-alpha 1 antitrypsine. Car avec un antisérum total, seuls les homozygotes peuvent être reconnus par l'immuno-électrophorèse, alors que les hétérozygotes échappent à ce mode d'exploration.

Au contraire, l'emploi d'un antisérum spécifique permet d'effectuer un dosage de cette protéine par une méthode immunologique, qui est celle utilisée par F. KUEPPERS et qui a été mise au point par MANCINI, basée sur la diffusion radiale.

Troisième catégorie, les méthodes chimiques ont pour but de mesurer le degré d'inhibition obtenu sur un substrat connu, lorsqu'on ajoute, à un volume déterminé du sérum, une quantité constante et standard de trypsine.

Ces méthodes ont l'intérêt d'être très fidèles, mais elles sont peu pratiques pour le dépistage en grande série des sujets porteurs du déficit, soit

dans une population déterminée par sa pathologie respiratoire déjà évocatrice, a fortiori lorsqu'il s'agit de recherches sur une population non sélectionnée, pour déterminer l'indice de fréquence de l'anomalie chez elle.

JAMES, COLLINS et FUDENBERG ont mis au point en 1966 une méthode applicable au dépistage systématique et qui est la suivante : sur une bande de gélatine, on dépose des quantités constantes du sérum à examiner ; on leur ajoute des quantités décroissantes de trypsine. On peut sans grandes difficultés connaître approximativement les capacités inhibitrices du sérum, selon qu'il s'est ou non produit la digestion de la gélatine.

C'est en utilisant la méthode de JAMES, COLLINS et FUDENBERG, dont les résultats, s'ils décelaient une baisse d'activité, ont été contrôlés par la méthode chimique d'ERIKSSON, et selon la méthode de calcul de HOMER, que LEMERCIER et ses collaborateurs ont entrepris une étude portant d'une part sur 2.021 donneurs de sang (département de la Seine-Maritime), d'autre part sur 244 malades d'un Service de pneumologie, sans sélection particulière sur le plan clinique. Dans les deux groupes, il s'agissait de dépistage systématique et non pas de déterminations chez des sujets présentant une atteinte du type emphysème chronique, qui semble plus particulièrement relever du déficit enzymatique étudié.

Nous verrons qu'ensuite un certain nombre d'auteurs ont entrepris des recherches analogues, mais limitées au milieu familial d'un malade emphysémateux chronique ou d'un sujet chez qui le déficit en alpha 1 antitrypsine avait été découvert par l'enquête de routine.

Il était d'abord intéressant d'apprécier la valeur des techniques utilisées au laboratoire et de comparer les résultats qu'elles donnent. LEMERCIER a examiné trente-trois donneurs de sang, donc des sujets non sélectionnés par une pathologie pul-

monaire obstructive évocatrice de déficit, en utilisant conjointement les deux méthodes :

- la méthode sur film de gélatine,
- le dosage chimique.

Les résultats obtenus ont été pratiquement parallèles, bien que la quantité de trypsine inhibée par millilitre de sérum ait toujours été sensiblement plus élevée avec la méthode sur film de gélatine.

En faisant porter les recherches systématiques chez cent donneurs non sélectionnés, il a été possible d'établir la valeur moyenne (normale) de l'activité antitrypsique du sérum en l'exprimant sous la forme d'un histogramme. Le parallélisme de la courbe de GAUSS et de la courbe d'ERIKSSON est strict. Toutes deux permettent de déduire que :

- un millilitre de sérum provenant de sujets normaux inhibe 1,35 mg de trypsine, l'écart type entre les valeurs trouvées ayant été de 0,31 ;

- mais aussi, et ce point sera repris plus loin à propos de l'interprétation génétique des faits d'observation, il est impossible, et pour un individu donné, et statistiquement pour une population donnée, d'établir une différence nette entre les sujets normaux et les sujets hétérozygotes. En effet, écrit LEMERCIER, un individu dont la capacité d'inhibition de la trypsine se situe aux environs de 0,7 mg, peut être aussi bien un sujet normal possédant une activité antitrypsique faible, qu'un sujet hétérozygote vrai, porteur de la tare mais sans sa traduction clinique.

Il semble que ces nuances aient échappé à ERIKSSON, à JAMES, COLLINS et FUDENBERG, puisque ces auteurs n'hésitent pas, au vu des résultats, à trancher et dire qu'il s'agit soit de sujets normaux, soit de sujets hétérozygotes : terme que LEMERCIER se refuse à employer, et auquel il substitue la définition suivante :

Un individu dont la capacité d'inhibition de

la trypsine se situe aux environs de 0,7 mg doit être considéré non pas comme un hétérozygote certain, mais plus simplement comme "un sujet possédant une activité antitrypsique diminuée". La conception d'hétérozygote ne pourra alors être définie que par l'étude de la famille de ce sujet. Il sera alors possible de faire la différence entre l'individu hétérozygote, au gène responsable du déficit, d'un sujet normal sur le plan génétique mais dont l'activité antitrypsique du sérum est basse et se situe entre la moyenne observée dans la population normale et sa valeur diminuée de deux fois l'écart-type.

Lorsqu'on compare les résultats obtenus, d'une part dans une population non sélectionnée, d'autre part dans un Service de pathologie respiratoire, on s'aperçoit d'emblée, et sans avoir à recourir à des tests statistiques, que la fréquence des sujets à activité antitrypsique diminuée est beaucoup plus élevée dans le groupe des affections pulmonaires que dans la population témoin. Et, à l'intérieur du groupe des affections respiratoires, on trouve avec la fréquence maximale le déficit en alpha 1 antitrypsine dans les cas de bronchite chronique et d'emphysème chronique.

C'est ainsi que :

- sur 2.021 donneurs de sang, l'activité antitrypsique a été trouvée normale dans 2.017 cas, diminuée dans 4 cas, sans qu'aucun homozygote ait été décelé ;

- sur 244 malades d'un Service de pneumologie, l'activité antitrypsique a été trouvée normale dans 237 cas, diminuée dans 6 cas, un exemple d'homozygotie ayant été décelé. Nous verrons plus loin comment se répartissent les états pathologiques respiratoires selon la nature, normale, diminuée ou nulle, de l'activité antitrypsique.

L'enquête de LEMERCIER et de ses collaborateurs permet donc d'affirmer que le déficit en alpha 1 anti-

trypsine est rare. Cette conclusion correspond d'ailleurs avec celles des enquêtes de masse telles que celle d'ERIKSSON :

Cet auteur, en 1964, a exploré une population témoin de 6.995 individus. Un pouvoir alpha 1 antitrypsique normal a été trouvé dans 6.976 cas, il était diminué dans 15 cas, et dans 4 cas seulement on a constaté un déficit de type homozygote.

La statistique de LEMERCIER a porté sur 2.021 témoins, avec, dans 2.017 cas un pouvoir alpha-antitrypsique normal, un pouvoir diminué dans 4 cas, sans aucun déficit de type homozygote.

Par contre, BRISCOE, en 1966, a exploré le pouvoir alpha 1 antitrypsique chez 99 malades emphysemateux, avec dans 98 cas un pouvoir normal et un déficit de type homozygote.

BRUN, sur 143 malades d'un Service de pneumologie, trouve 130 fois une activité normale, 9 fois une activité diminuée et quatre fois un déficit de type homozygote.

Enfin, LEMERCIER, sur 244 malades non sélectionnés d'un Service de pneumologie, trouve 237 fois un pouvoir normal, 6 fois un pouvoir diminué et une fois un déficit de type homozygote.

Mais il faut reconnaître qu'en comparant les données cliniques et biologiques, on découvre des sujets présentant un indiscutable déficit alpha 1 antitrypsique sans aucune manifestation respiratoire associée, cela même chez les homozygotes : sur 35 sujets homozygotes, ERIKSSON trouve bien 25 fois une atteinte de bronchite et d'emphysème, mais aussi 10 individus indemnes tout au long de leur existence de manifestations pulmonaires. On arrive ainsi à considérer le déficit alpha 1 antitrypsique comme un facteur héréditaire prédisposant aux affections broncho-pulmonaires de type obstructif, mais non déterminant ces affections.

HUNTER et ses collaborateurs ont pratiqué des recherches électrophorétiques et immunophorétiques pour déterminer la présence ou l'absence d'activités normales, abaissées ou nulles, dans les familles de sujets emphysemateux chroniques et déficitaires en alpha 1 antitrypsine. Chez leur malade point de départ de leur observation, l'examen électrophorétique du sérum a montré l'absence d'alpha 1 globuline et une augmentation du taux de la gamma-globuline. Chez les autres membres de la famille, le taux d'alpha 1 globuline était normal. Chez le malade, le taux trouvé n'a été que de 14 % d'une moyenne de valeurs normales trouvées chez un groupe de témoins normaux.

= IV =

INTERPRETATION GENETIQUE

C'est à partir d'un malade chez qui l'atteinte broncho-pulmonaire chronique, à type obstructif, apparue généralement vers 20 ou 30 ans, après une enfance et une adolescence normales, et dont l'exploration électrophorétique a fait apparaître un déficit - voire une absence - d'activité alpha 1 antitrypsine, qu'une enquête familiale est mise en oeuvre.

HUNTER, PIERCE et LABORDE indiquent que leur malade a d'abord attiré leur attention parce que lui-même pensait présenter le même état pathologique que son jeune frère, antérieurement décédé. Pendant un certain temps, la nature de l'anomalie héréditaire de cette famille est demeurée inconnue, jusqu'à ce que des publications décrivent le déficit en antitrypsine et les tests susceptibles de le mettre en évidence. Dans cette famille, on trouve le frère, mort d'une pneumopathie à type obstructif avec coeur pulmonaire, mais avant que le déficit et sa détection aient été connus. Deux de ses enfants se sont montrés à l'exploration biochimique nettement hétérozygotes pour le déficit, alors que leur mère était normale à cet égard. Le troisième enfant avait un taux d'activité antitrypsique normal, mais son enfant, à son tour, peut être considéré comme hétérozygote.

Le jeune frère du malade de HUNTER, pour lequel on ne possède que de vagues indications cliniques et qui devait rapidement succomber, doit être

considéré comme homozygote pour le déficit antitrypsique. Cette étude génétique sur quatre générations est l'une des plus complètes actuellement connues. On peut donc la résumer comme suit :

Du mariage d'un homme normal et d'une femme hétérozygote pour le déficit antitrypsinique, sont nés trois enfants : une fille non étudiée, un fils non étudié, un fils homozygote présentant le tableau clinique typique ; ce fils marié à une femme normale a eu un fils hétérozygote. Son frère non étudié, marié à une femme normale, a eu une fille et deux fils tous hétérozygotes. Une fille hétérozygote mariée à un homme normal a eu un fils hétérozygote.

De cette famille de 13 membres sur quatre générations, on peut donc dire qu'il y a eu six hétérozygotes et un homozygote, ce dernier ayant motivé l'enquête génétique. Seul, le sujet homozygote a présenté un tableau de pneumopathie obstructive.

LEMERCIER a rapporté le cas clinique d'un homozygote dont les premières manifestations respiratoires se sont produites à l'âge de 31 ans, pour aboutir à un emphysème typique par syndrome obstructif. Nous y reviendrons à propos de l'interprétation clinique de l'affection. L'enquête familiale a donné des renseignements intéressants, puisque les deux parents du malade ont présenté une activité antitrypsique diminuée et peuvent être considérés comme hétérozygotes. Il y a d'ailleurs consanguinité, les deux parents étant cousins germains, ce que LEMERCIER considère comme un fait prévisible : le gène responsable du déficit étant rare, la plus grande partie des homozygotes doivent présenter un degré de consanguinité élevé. Leur enfant était donc homozygote ; il a transmis à ses propres descendants ce gène responsable, mais l'autre allèle, provenant de la mère saine, ces enfants sont hétérozygotes et ne présentent pas de stigmates cliniques, sur le plan biologique, seulement une activité antitrypsique diminuée.

LEMERCIER a trouvé, nous l'avons vu, une acti-

tivité antitrypsinique diminuée chez un donneur de sang, ce qui l'a incité à procéder à l'établissement de son arbre généalogique. Celui-ci est caractéristique d'une constellation où se présentent des sujets hétérozygotes, c'est-à-dire possédant le gène responsable de la déficience à simple dose : la mère du donneur de sang à activité antitrypsique diminuée a été trouvée hétérozygote pour la tare ; il en a été de même de l'une de ses soeurs et du fils de l'une d'elles, donc de son neveu. Cet élément familial permet d'affirmer qu'il s'agit bien de sujets hétérozygotes. Car la probabilité est extrêmement faible de retrouver dans une même famille quatre membres homozygotes pour le gène normal, mais présentant une activité physiologique diminuée (LEMERCIER).

La distinction entre sujet à activité antitrypsique diminuée et hétérozygote n'est possible que si l'on procède à l'étude de la famille du sujet ; il existe sans aucun doute des individus génétiquement normaux mais à activité antitrypsique du sérum basse ; en cas d'hétérozygote vrai, il faut retrouver dans ses ascendants et ses descendants des sujets possédant une activité anti-trypsique faible ou nulle. Un cas trouvé sporadiquement ne représente pas une hétérozygotie dans le sens génétique du terme.

Les hétérozygotes ne présentent pas de manifestations cliniques ; chez les homozygotes, bronchite et emphysème chroniques sont fréquents, mais non constants ; et ERIKSSON cite, sur 35 homozygotes, 25 atteints d'emphysème chronique, mais 10 absolument indemnes de toute manifestation pulmonaire au cours de leur existence.

Pourtant, et les pages qui suivent seront consacrées à ce dernier aspect de la question, un lien direct existe entre la découverte d'un déficit alpha 1 antitrypsique et les manifestations respiratoires à type obstructif ; lien direct mais non constant, puisque certains homozygotes seront toute leur vie indemnes de ce syndrome pulmonaire, et

qu'inversement ce syndrome pulmonaire typique, longtemps latent, puis évoluant rapidement à partir d'une infection broncho-pulmonaire, avec antécédents familiaux en faveur de la tare héréditaire, ce syndrome a pu être observé chez des sujets dont l'activité alpha 1 antitrypsique était normale.

= V =

INTERPRETATION ANATOMO-CLINIQUE

ERIKSSON a été des premiers à décrire le tableau clinique caractéristique du déficit en alpha 1 antitrypsine accusé, tel qu'il se présente chez les homozygotes. Les autres auteurs qui lui ont succédé s'accordent sur cette description principes; LEMERCIER et ses collaborateurs ayant constaté l'existence d'un homozygote donnent les détails suivants :

Un homme de 38 ans est hospitalisé pour insuffisance cardio-respiratoire récemment décompensée. On ne retrouve aucun antécédent pathologique, en particulier aucun épisode respiratoire, au cours de l'enfance, de l'adolescence et jusqu'à l'âge de 31 ans, où apparaît une dyspnée d'effort aggravée par les poussières et les intempéries. C'est un assez gros fumeur. A l'âge de 37 ans, survient une bronchite purulente qui laisse un essoufflement permanent ; nouvelle infection broncho-pulmonaire un an plus tard, laissant après elle une décompensation cardio-respiratoire, d'installation rapide, en moins de dix-huit mois.

A l'hospitalisation, l'état est grave, avec polypnée, cyanose, fièvre, expectoration minime mais purulente, renfermant du streptocoque. L'examen clinique précise la gêne respiratoire, avec signes d'emphysème, retentissement cardio-vasculaire, hépatomégalie, oedèmes des membres inférieurs, signes électriques d'hypertrophie ventriculaire droite.

L'état s'étant amélioré, on peut procéder à des

examens complémentaires :

- Les clichés thoraciques précisent l'emphysème, avec hyperclarté des bases, surtout à droite, blocage du diaphragme et du thorax.

- Une bronchite diffuse est confirmée par la biopsie, qui montre oedème et sécrétions muqueuses, sans modification des calibres bronchiques, mais oedème entraînant une mauvaise réplétion des bronches.

- L'exploration fonctionnelle montre l'importance de la gêne respiratoire, avec restriction des volumes respiratoires, augmentation du volume résiduel, léger bronchospasme.

- L'étude des gaz du sang montre une hypoxie avec hypercaphnie ; la réduction de la diffusion alvéolo-capillaire est parallèle à l'évolution de la capacité vitale ; la scintigraphie et l'artériographie montrent une perturbation de la perfusion pulmonaire ; la vascularisation est raréfiée aux bases et dans tout le poumon droit.

Le bilan biologique montre l'absence d'activité antitrypsique du sérum et aussi l'absence d'activité antihistaminique du sérum. Le test à la sueur est normal et montre que la teneur est de 29 mEq de chlore par litre de sueur.

L'électrophorèse des protéines a donné :

albumine	57,6 g/litre
globulines alpha 1 ..	3 g/litre
globulines alpha 2 ..	10,1 g/litre
globulines bêta	11,1 g/litre

Les autres tests sont normaux.

LEMERCIER indique par ailleurs que tous les malades du Service de pneumologie ayant présenté une diminution de l'activité alpha 1 antitrypsique étaient des bronchorrhéiques chroniques ou des emphysemateux. Voici d'ailleurs, en regard du diagnostic anatomo-

clinique, les taux d'activité antitrypsique :

- Un malade actuellement âgé de 37 ans, atteint de bronchorrhée et de bronchiectasies de la base gauche, présentait un taux de l'activité antitrypsique de 0,8 mg ; on trouve une diminution de l'activité antitrypsique chez le père de ce malade.

- Un malade de 58 ans présente un emphysème bulleux de la base gauche et un tableau de cœur pulmonaire chronique. Le taux de l'activité antitrypsique est de 0,6 ; or ici, le père et la mère du malade présentent une activité antitrypsinique diminuée. On peut donc envisager ici une homozygotie.

- Un malade de 46 ans, bronchorrhéique chronique, chez qui on n'a pu préciser les antécédents familiaux, présente une activité antitrypsique de 0,6.

- Un malade de 61 ans est un broncho-emphysemateux ; son activité antitrypsique est de 0,78 ; sa mère, ses grands-parents maternels ont présenté des signes en faveur d'un déficit.

- Un malade de 62 ans, bronchorrhéique chronique, atteint de bronchospasme, sans antécédents connus, présente une activité antitrypsique de 0,7.

- Enfin, un dernier malade, âgé de 58 ans, présente une bronchorrhée chronique avec une activité antitrypsique de 0,6 ; il a son père et cinq de ses huit frères atteints.

Dans la famille étudiée par HUNTER, PIERCE et LABORDE, deux cas sont détaillés :

= Un homme de 33 ans est vu pour dyspnée et toux chronique avec expectoration ; dans l'enfance, on trouve une coqueluche grave. Depuis l'âge de 16 ans, il fume un paquet de cigarettes par jour. L'ap-

parition de la dyspnée d'effort a été précédée pendant deux années d'une toux chronique avec expectoration. Une pneumonie a aggravé la dyspnée et rendu le malade incapable de travailler.

A l'examen, les diverses constantes sont normales ; mais le diamètre thoracique antéro-postérieur est augmenté, les mouvements du diaphragme sont limités, la musculature respiratoire accessoire entre peu en action. On perçoit des ronchi au niveau du sommet pulmonaire droit et de la base gauche. La phase d'expiration est prolongée et s'accompagne de murmure sur tous les champs pulmonaires. Le coeur est normal ; toutefois, le tracé électrocardiographique montre un bas voltage. Un cliché thoracique permet de constater la position basse du diaphragme et l'hyperclarté pulmonaire. La toux cède aux antibiotiques. Toutefois, pendant les six années qui ont suivi, des épisodes bronchiques infectieux aigus se sont souvent renouvelés, nécessitant douze hospitalisations et une surveillance à la consultation. Finalement, un tableau de coeur pulmonaire s'est institué, en présence de signes de congestion veineuse généralisée, et la mort est survenue à l'âge de 40 ans.

Des examens répétés de la fonction pulmonaire avaient été pratiqués au long de l'évolution, montrant une réduction progressive de la capacité vitale, une augmentation importante du volume résiduel et de la capacité pulmonaire totale. L'obstruction à l'expiration était sévère, comme l'a montré la diminution du volume expiratoire forcé en une seconde ; la capacité de diffusion du gaz carbonique était très réduite ; l'hypoxémie artérielle a été constante, avec hypercapnie au cours des cinq dernières années de l'évolution.

L'aspect clinique de cette dyspnée croissante, les infections pulmonaires récidivantes, la réduction de l'air expiré, tout parle en faveur d'une pneumopathie à type obstructif, et plus précisément d'un emphysème pulmonaire généralisé.

« Une seconde observation de HUNTER est, elle aussi, très caractéristique :

Il s'agit d'un homme de 30 ans, hospitalisé pour dyspnée et oedèmes malléolaires. Dans les antécédents, on relève un épisode pulmonaire avec toux sévère à l'âge de 7 ans. Le malade commence à fumer régulièrement à l'âge de 16 ans. Une toux chronique, rebelle, avec expectoration, s'institue, compliquée quelques années plus tard d'une dyspnée d'effort, diagnostiquée à l'âge de 27 ans. Puis la dyspnée persiste également au repos, et le malade est hospitalisé huit mois plus tard, les oedèmes datant de quinze jours.

A l'entrée, l'examen physique montre qu'il s'agit d'un jeune homme maigre, dyspnéique, avec, comme dans le cas précédent, un très mauvais état dentaire. Le thorax est symétrique, mais son expansion est très limitée, les bruits respiratoires sont très assourdis, des râles sont perçus sur l'ensemble des champs pulmonaires, mais sans murmures. Un cliché montre une hyperclarté généralisée des poumons, un diaphragme flottant, une cardiomégalie.

L'état s'améliore lentement par le repos au lit, des broncho-dilatateurs, un traitement de pénicilline G, de digitaline et de diurétiques. De nouvelles hospitalisations ont été motivées par des épisodes de bronchite, par une aggravation de la dyspnée et des oedèmes malléolaires. L'hospitalisation terminale a été décidée devant une augmentation de l'expectoration, de la dyspnée, des oedèmes, de la cyanose avec dilatation des veines du cou. Le coeur était hypertrophié, la composante pulmonaire du second bruit cardiaque était accentuée. L'oedème, volumineux, s'étendait au tiers inférieur des jambes. Des clichés thoraciques ont alors montré une augmentation de la cardiomégalie, la dilatation des artères pulmonaires. La capacité pulmonaire totale, théoriquement calculée à 6 litres 8, était augmentée à 7,7 litres. Malgré un traitement de digitaline, diurétiques, broncho-dilatateurs et oxy-

gène, le malade succombe, à l'âge de 33 ans, du fait de sa pneumopathie obstructive compliquée d'un grave coeur pulmonaire.

Chez ce malade, l'examen électrophorétique du sérum a montré l'absence d'alpha 1 globuline, alors que, chez les membres de sa famille examinés à ce sujet, les taux d'alpha 1 globuline ont été trouvés normaux. La capacité d'inhibition trypsinique du sérum était de 14 % de celle de la normale.

On peut en déduire qu'on se trouve devant un homozygote pour le déficit en alpha 1 antitrypsine.

En consultant la littérature récemment publiée sur ces affections broncho-pulmonaires en liaison avec un déficit en alpha 1 antitrypsine, nous voyons que certains traits communs se dégagent, autorisant une description anatomo-clinique du syndrome.

Dans la série rapportée par ERIKSSON, concernant des pneumopathies de type obstructif, à peu près la moitié des cas concernent des femmes, alors que les autres auteurs accusent une prédominance du sexe masculin. Dans un peu moins de la moitié des cas d'ERIKSSON, il s'est produit un début insidieux de dyspnée d'effort, sans antécédents notables d'infection des voies respiratoires. Dans tous les cas, les clichés montrent la présence de lésions bulleuses, et dans les quelques documents anatomo-pathologiques dont nous disposons, nous voyons qu'il s'agit d'un emphysème généralisé pan-acineux.

Ce sont ces constatations qui ont conduit ERIKSSON à conclure que le principal type de pneumopathie observée chez les malades présentant un déficit en antitrypsine consiste en un emphysème primitif. Même en l'absence de vérification anatomique, ce qui est le plus souvent le cas dans les observations publiées, les éléments cliniques et physiopathologiques plaident pour un emphysème généralisé destructif, en tant qu'expression majeure du

déficit. On trouve de façon pratiquement constante l'association d'une augmentation importante de la capacité pulmonaire totale avec forte réduction de l'élasticité pulmonaire, diminution de la capacité de diffusion du gaz carbonique : tous éléments qui autorisent le diagnostic d'emphysème grave généralisé pan-acineux. Les malades chez qui le tableau est dominé par une bronchite présentent des pressions transpulmonaires maximales de l'ordre de 15 cm. H₂O, alors qu'en cas de déficit antitrypsinique, on trouve des valeurs inférieures à 5 cm H₂O.

Chez un malade présentant un déficit d'anti-trypsin compatible avec le diagnostic d'homozygote, HUNTER a observé une maladie kystique bulleuse du poumon ; ce malade n'avait jamais fumé, et n'avait présenté aucune infection respiratoire antérieure, avant que n'apparaisse une dyspnée d'effort assez grave pour devenir rapidement invalidante. Les lésions bulleuses occupaient les bases pulmonaires. Ce malade a subi une thoracotomie pour excision des kystes géants apicaux bilatéraux, alors qu'il avait atteint l'âge de 28 ans. Une étude électrophorétique de son sérum révéla un taux de capacité inhibitrice de la trypsin du type intermédiaire, compatible avec le diagnostic d'hétérozygotisme.

Selon ERIKSSON, cependant, les pneumopathies ne présentent pas une fréquence particulière chez les sujets dont le taux d'antitrypsine est abaissé dans le sens de l'hétérozygotisme, et seuls pour lui les homozygotes ont le syndrome pulmonaire complet. HUNTER n'est pas de cet avis et trouve des manifestations emphysemateuses chez certains sujets hétérozygotes, d'après leur propre baisse, modérée, du taux de l'alpha 1 antitrypsine et d'après les résultats des enquêtes familiales chez leurs ascendants, descendants et collatéraux.

P. GALY et J. BRUNE ont rapporté récemment une observation concernant trois membres d'une fratrie, tous atteints d'insuffisance respiratoire obstructive sévère et ayant débuté à un âge précoce. Le

déficit sérique en alpha 1 antitrypsine vérifié par immuno-électrophorèse a pu être mis en évidence non seulement chez les trois malades, mais également chez deux personnes de la deuxième génération, à l'âge de 20 et de 19 ans ; cependant, ce déficit demeurerait isolé, et ces sujets vraisemblablement hétérozygotes étaient encore indemnes cliniquement.

°
° °

Si la réalité d'un lien entre l'emphysème chronique de type obstructif et la déficience héréditaire en alpha 1 antitrypsine paraît pouvoir être affirmée par quelques observations ayant bénéficié d'une étude détaillée, il reste à préciser :

- pourquoi ce déficit n'est pas plus fréquent parmi les emphysémateux, autrement dit comment cette tare héréditaire réussit à se manifester sur le plan pulmonaire, dans certains cas et non dans tous ;

- pourquoi aussi cette baisse de l'activité alpha 1 antitrypsine n'entraîne pas régulièrement dans tous les cas des manifestations obstructives au niveau des voies respiratoires ;

- enfin, pourquoi ces manifestations sont d'apparition tardive, alors que le déficit héréditaire est congénital.

Ces questions sont celles soulevées par toutes ces tares génétiques, dont l'expression clinique est si irrégulière. Des circonstances favorisantes peuvent intervenir pour rendre les manifestations apparentes.

Les observations familiales sont là pour prouver que, dans les familles porteuses du déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine, les syndromes respiratoires sont plus fréquents que dans les familles sans ce déficit. Mais pour une famille donnée, on trouve soit un taux normal, soit un taux modérément abaissé, soit un taux considérablement abaissé de

l'activité antitrypsinique, et c'est dans cette troisième catégorie qu'on trouve des cas d'emphysème pulmonaire. Sur 99 emphysémateux pulmonaires chroniques graves, KUEPPENS avait trouvé 98 fois une activité antitrypsinique normale, mais une fois elle était très fortement abaissée puisqu'elle n'inhibait que 18 microgrammes de trypsine par ml de sérum. La même anomalie biochimique a été trouvée chez un frère avec une inhibition de 25 microgrammes de trypsine par ml, mais sans aucune manifestation clinique. Chez les trois enfants du malade, l'activité antitrypsinique du sérum était diminuée d'environ 50 %, sans qu'aucun signe pulmonaire ne se soit produit.

Dans la famille étudiée par HOLE et WASSERMAN et remontant à 150 ans, une même génération a présenté, chez six membres sur huit, une maladie pulmonaire chronique ; dans une autre génération de huit membres, on trouve quatre fois des signes d'emphysème, tous chez des femmes. Dans les deux groupes familiaux examinés par LARSON et BARMAN, six membres d'une famille de onze personnes avaient, à l'examen fonctionnel des poumons, des signes indiscutables d'emphysème. Dans le second groupe familial, un membre sur six avait des symptômes d'emphysème, sévère chez quatre d'entre eux.

Chez de tels malades et avant que ne soit connue la notion de déficit en alpha 1 antitrypsine, on avait recherché, parmi les causes connues de pneumopathies familiales, d'abord une maladie par auto-immunisation, ensuite une fibrose kystique du pancréas sous sa forme fruste. Ces recherches ont été négatives. ABBOTT et ses collaborateurs, étudiant en 1953 des malades atteints d'insuffisance respiratoire, constataient que, dans près de la moitié (46 %) de leurs 107 malades, on trouvait la notion de groupements familiaux où ces troubles étaient trouvés avec une anormale fréquence et une anormale gravité. En 1963 et en 1964 encore, MAC KUSICK, BATES écrivaient qu'il n'était pas possible de parler sur des preuves solides d'une origine génétique de l'emphysème. Mais par ailleurs, nous l'avons vu,

de patientes enquêtes prouvaient le contraire, et même si un facteur exogène, tel l'abus du tabac, pouvait être invoqué, encore faudrait-il, pour qu'il exerce une action nocive, qu'il s'agisse de sujets prédisposés ; le caractère familial de l'emphysème ne peut pas toujours facilement être prouvé, parce que les examens et le diagnostic qui en dérive ne sont pas toujours suffisamment spécialisés.

Les récents travaux de HUNTER nous paraissent résumer de façon satisfaisante l'anatomo-pathologie des pneumopathies chroniques en fonction d'un déficit d'alpha 1 antitrypsine, et surtout proposent une séduisante explication pathogénique des relations possibles entre les deux éléments du syndrome.

HUNTER dit avoir observé une maladie giganto-kystique géante du poumon chez un malade présentant un taux homozygote de déficit antitrypsine ; ce malade n'avait jamais fumé et n'avait pas présenté d'infections respiratoires gênantes avant le moment d'apparition d'une dyspnée d'effort invalidante. Les lésions étaient situées aux bases. PIERCE et GROWDON ont, de leur côté, constaté un taux de déficit alpha 1 antitrypsine compatible avec un état d'hétérozygotie pour la tare, chez un porteur de kystes pulmonaires géants bilatéraux.

Mais comment, mais pourquoi un déficit en antitrypsine pourrait-il prendre cette expression pulmonaire particulière ?

L'emphysème pulmonaire peut être considéré comme un placement de structure des fibres du tissu conjonctif du parenchyme du poumon. Il s'y produit, tout au long de la vie, un stress tensionnel continu, susceptible de favoriser la constitution de l'emphysème, car, on le sait, la maladie augmente de fréquence avec l'âge. On avait pensé naguère que, dans l'emphysème, le tissu élastique était quantitativement diminué ou même absent au niveau du poumon atteint ; mais des mesures de collagène et d'élastine ont montré qu'il n'en était rien. Ces protéines des fibres

ont été trouvées en même quantité totale dans le poumon humain normal et dans le poumon humain emphysémateux. On a également recherché si l'emphysème ne se produisait pas par rupture des fibres du tissu conjonctif affaibli; mais des expériences ont permis d'établir que la force de tension du tissu pulmonaire chez les sujets âgés était égale à celle trouvée chez les sujets jeunes. Il fallait donc chercher une autre hypothèse pathogénique :

Les observations montrant que les protéines des fibres conjonctives et la force de tension de celles-ci n'étaient pas en cause dans l'emphysème, on s'est demandé, ce qui était plausible, si l'emphysème ne relevait pas d'une modification du taux du métabolisme dans le sens d'une dégradation et du remplacement des fibres de tissu conjonctif extra-cellulaire du poumon : ce remplacement, sous l'effet du stress permanent de la tension, pourrait conduire à un agrandissement des sacs aériens périphériques au fur et à mesure que le sujet vieillit. L'étude et l'éventuelle vérification de cette hypothèse sont en cours.

Les relations au moins chronologiques entre l'emphysème pan-acineux et le déficit en alpha 1 antitrypsine sérique paraissent bien établies, et hors de discussion. Mais il reste à trouver la cause de cette association, et jusqu'ici elle demeure obscure. Tout au plus peut-on émettre l'hypothèse que l'absence d'anti-enzyme dans le sérum rend plus susceptibles les fibres de tissu conjonctif du poumon vis-à-vis des processus de dégradation et augmente l'ampleur du turn-over métabolique de ces protéines fibreuses extra-cellulaires que sont le collagène et l'élastine. Il n'est pas impossible que chaque dégradation et chaque re-synthèse des fibres s'accompagnent d'un léger accroissement des sacs aériques périphériques, du fait du stress continu de tension. Si le rythme du turn-over, normalement lent, est doublé, on peut alors calculer qu'à l'âge de 30 ans, un sujet atteint d'un déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine présentera une structure de tissu conjonctif pulmonaire comparable à celle qu'on trouve

généralement chez un sujet de 60 ans.

Mais on peut aussi poser d'autres questions : par exemple, si le déficit en alpha 1 antitrypsine ne provoque pas une augmentation de la susceptibilité du sujet à l'infection, à une mauvaise synthèse des protéines du tissu conjonctif, à des modifications des glycoprotéines pulmonaires, ou d'autres modifications pathologiques ou, au moins, pathogènes.

Il reste que l'emphysème associé à un déficit antitrypsinique représente le premier type familial de la maladie assez nettement caractérisé pour que le mode de sa transmission génétique ait pu être élucidé. L'affection est potentiellement d'une grande importance théorique, et la poursuite de son étude améliorera la compréhension de la pathogénie de l'emphysème chez ces malades. Le temps est venu d'une étude de type prospectif, puisque les individus porteurs du déficit héréditaire sont facilement et exactement identifiables.

Mais nous pensons également, ce qui, à notre connaissance, n'a pas encore été exprimé, que les recherches concernant le déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine devraient également prendre une orientation pratique dans le domaine de la pédiatrie et de la prévention, comme cela est fait pour bien d'autres formes de vices métaboliques héréditaires. La découverte chez un sujet donné d'un déficit antitrypsinique dont la nature familiale est établie par enquête systématique, et les possibles formes homozygotes recherchées d'après les épisodes pulmonaires dans les ascendants et collatéraux, cette découverte ne motiverait-elle pas un examen de chaque enfant naissant de cet hétérozygote ? Et la découverte chez un nouveau-né d'un déficit en alpha 1 antitrypsine ne pourrait-elle susciter la mise en application de mesures préventives, surveillance stricte, traitement vigilant de tout épisode pulmonaire ? Il doit être possible d'enrayer l'évolution de l'atteinte emphysemateuse et de ne pas lui laisser prendre l'import-

tance que nous lui avons vue dans des observations rapportées plus haut, avec constitution d'un coeur pulmonaire et décès.

Nous posons la question sans évidemment lui donner de réponse, mais nous croyons que ce déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine doit pouvoir être précocement et systématiquement dépisté, afin qu'une surveillance particulière et peut-être un traitement préventif s'opposent à la réalisation du syndrome pulmonaire de type obstructif dont les porteurs de la tare, hétérozygotes et a fortiori homozygotes, paraissent menacés...

= VI =

CONCLUSIONS

I/- On sait, depuis trois-quarts de siècle, que le sérum humain possède des propriétés inhibitrices sur l'activité protéolytique de la trypsine. Mais ce n'est que tout récemment que l'activité antitrypsinique a été liée à une protéine alpha 1 pour 85 à 90 %, le reste relevant d'une protéine anti-trypsine alpha 2 ; et que, plus récemment encore, l'on a pu établir la réalité d'un déficit en anti-trypsine, de nature génétique et de transmission autosomique récessive. Dans les quelques familles étudiées, il a été possible de déceler des diminutions d'activité antitrypsinique faibles, devant correspondre à des hétérozygotes, et des diminutions importantes, voire des absences totales de cette activité, chez des homozygotes probables.

II/- La notion familiale de l'emphysème pulmonaire est également établie depuis un certain temps. On a donc eu l'idée de lier les deux notions : déficit en antitrypsine alpha 1, d'une part, affections pulmonaires chroniques, de type surtout obstructif, d'autre part, et de rechercher si, chez les emphyémateux chroniques et leur famille, le déficit antitrypsinique pouvait être mis en évidence avec une fréquence accrue ; et, inversement, si en cas de déficit anti-trypsinique des manifestations pulmonaires apparaissaient plus facilement.

III/- Les deux éléments peuvent exister isolément, mais leur possible association ne fait plus

aucun doute actuellement. Quant au mécanisme par lequel le déficit antitrypsinique entraînerait un état favorisant, chez le jeune adulte, des lésions emphysémateuses, seules jusqu'ici des hypothèses peuvent en rendre compte.

IV/- Un fait est certain : on se trouve devant un nouveau vice héréditaire, intéressant cette fois les inhibiteurs de la trypsine, et donnant lieu à des atteintes pulmonaires plus ou moins retardées, mais d'évolution souvent sévère. On peut donc se demander si, dorénavant, chez les enfants nés d'un sujet présentant ce déficit, trouvé par une enquête familiale systématique à partir d'un emphysémateux, ou découvert lors d'examens pour épisodes respiratoires récidivants, ou pour atteinte chronique, il ne serait pas possible de rechercher l'anomalie et de mettre en oeuvre une surveillance et un traitement capables d'éviter la réalisation, à l'âge adulte, de l'emphyse pulmonaire par déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine...

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. TURIAF

= VII =

B I B L I O G R A P H I E

BRISCOE W.A.- A case of inherited deficiency of serum alpha 1 antitrypsin associated with pulmonary emphysema.- Am. Rev. Resp. Disease, Oct. 1966, 94, p. 529-539.

BRUN J., BIOT N., KOFMAN J., PERRIN-FAYOLLE M.- Le déficit en alpha 1 antitrypsine au cours des bronchopneumopathies chroniques et de l'emphyseme essentiel.- Poumon et Coeur, 1967, N° 9, p. 1119-1124.

CAMUS, GLEY - Effet inhibiteur du sérum humain sur l'activité protéolytique de la trypsine, 1897.

ERIKSSON S.- Pulmonary emphysema and alpha-antitrypsin deficiency.- Acta Med. Scand. 1964, 175, p. 197-204.

ERIKSSON S.- Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency.- Acta Med. Scand., Sept. 1965, 177, suppl. 432, p. 1-85.

FAGERHOL M.K.- The PI-system. Genetic variations of serum alpha 1 antitrypsin.- Series Haematologica 1968, I, p. 153-160.

GAJDOS A.- Déficience héréditaire en alpha 1 antitrypsine du sérum sanguin et son rapport avec

l'emphysème pulmonaire.- Presse Méd., 29 Mai 1965, 73, p. 1609.

GALY P., BRUNE J.- Insuffisance respiratoire obstructive et déficit en alpha 1 antitrypsine.- Journ. Franç. Méd. Chir. Thorac. 1969, Séance du 11 Fév. 1968.

JAMES K., COLLINS M.L., FUDENBERG H.H.- A semiquantitative procedure for estimating serum anti-
trypsin levels.- Journ. Lab. Clin. Med. 1966, 67, p. 528-534.

HOLE B.V., WASSERMAN K.- Origine familiale ou génétique de l'emphysème.- Ann. Intern. Med., Déc. 1965, 63, p. 1001-1008.

HOMER C.N., KATCHMAN B.J., ZIPF R.E.- A spectrophotometric method for measuring serum trypsin inhibition capacity.- Clin. Chem. 1963, 9, p. 428-431.

HUNTER Jr. Ch. C., PIERCE J.A., LABORDE J.B.- Alpha 1 antitrypsin deficiency. A family study.- Journ. Am. Med. Assoc., 1er Juill. 1968, 205, p. 23-26.

KUEPPERS F., BRISCOE W.A., BEARN A.G.- Hereditary deficiency of serum alpha 1 antitrypsin.- Science, 25 Déc. 1964, 146, p. 1678-1679.

KUEPPERS F., BEARN A.G.- A possible experimental approach to the association of hereditary alpha 1 antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema.- Proc. Soc. Exp. Biol. 1966, 121, p. 1207-1210.

KUEPPERS F.- Immunologic assay of alpha 1 antitrypsin in deficient subjects and their families.-

Human Genetik, 1967, 5, p. 54-60.

LARSON R.K., BARMAN M.C.- Origine familiale ou génétique de l'emphysème.- Ann. Int. Med., Déc. 1965, 63, p. 1009-1017.

LAURRELL C.B., ERIKSSON S.- The electrophoretic alpha 1 globulin pattern in serum alpha 1 antitrypsin deficiency.- Scand. Journ. Clin. Lab. Investig. 1963, 15, p. 132-142.

LAURRELL C.B., ERIKSSON S.- The serum alpha 1 antitrypsin in families with hypo alpha 1 antitrypsinemia.- Clin. Chem. Acta 1965, 11, p. 395-399.

LEMERCIER J.P., ROPARTZ Cl., LANGLOIS A., OURDAS N., DESSEAUVE J.- Pathologie respiratoire et déficit héréditaire en alpha 1 antitrypsine.- Presse Méd., 31 Mai 1969, 77, p. 967-970.

LIEBERMANN J., MITTMAN Ch.- Screening of homozygous and heterozygous alpha 1 anti-trypsin deficiency.- Journ. Am. Med. Assoc., 15 Déc. 1969, 210, p. 2055-2060.

LOPEZ Ch., OETLIKER, COLOMBO, BUTLER - Ein Fall von familiären alpha 1 antitrypsin Mangel.- 1965, cité par ERIKSSON.

MAZODIER P.- Le déficit constitutionnel en alpha 1 antitrypsine : ses rapports avec les maladies broncho-pulmonaires chroniques de type obstructif.- Journ. Fr. Méd. Chir. Thorac. 1966, 20, p. 247-255.

SCHULTZE H.E.- Alpha 1 antitrypsin aus Humanserum.- Klin. Woch. 1962, 40, p. 427-428.

- TALAMO R.C., BLENNERHASSETT J.B., AUSTEN K.F. -
Familial emphysema and alpha 1 antitrypsin
deficiency.- New-Engl. Journ. Med., 8 Déc.
1966, p. 1301-1304.
- THIBAUT Ph.- Emphysème et génétique.- Presse Méd.,
17 Sept. 1966, 74, p. 1983-1984.
- WIMPFNEIMER F., SCHNEIDER L.- Familial emphysema.-
American Record Respir. Diseases, Mai 1961,
N° 5, p. 697-703.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - Introduction	7
II - Historique	11
III - L'alpha 1 antitrypsine sérique et son déficit	15
IV - Interprétation génétique	23
V - Interprétation anatomo-clinique	27
VI - Conclusions	41
VII - Bibliographie	43
